

Nachhaltige Effekte einer Metreleptin-Substitution auf das Essverhalten von Lipodystrophie-Patienten

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von:

Janett Kathleen Püschel

geboren am 10.06.1985 in Herzberg/Elster

angefertigt an der:

Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und

Nephrologie, Universität Leipzig

Betreuer:

Prof. Dr. med. habil. Mathias Faßhauer

Dr. med. Haiko Schlögl

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 16.04.2019

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINFÜHRUNG	3
1.1. Ziel der Arbeit	3
1.2. Regulation des Essverhaltens	3
1.2.1 Überblick	3
1.2.2. Homöostatische Kontrolle	3
1.2.3. Hedonische Kontrolle	4
1.3. Leptin	4
1.3.1. Überblick	4
1.3.2. Physiologische Effekte	5
1.4. Lipodystrophie	6
1.4.1. Überblick	6
1.4.2. Lipodystrophie-Syndrome	6
1.4.2.1. Kongenitale generalisierte Lipodystrophie	6
1.4.2.2. Erworbene generalisierte Lipodystrophie	7
1.4.2.3. Familiäre partielle Lipodystrophie	7
1.4.2.4. Erworbene partielle Lipodystrophie	8
1.4.3. Diagnostik der Lipodystrophie	10
1.4.4. Therapie der Lipodystrophie	10
1.4.4.1. Rationale	10
1.4.4.2 Metreleptin	10
2. UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE IM RAHMEN DER DISSERTATION	
2.1. Studiendesign, Patienten und Ergebnisse	12
3. PUBLIKATIONSMANUSKRIFT	16
3.1. Beneficial effects of leptin substitution on impaired eating behavior in lipodystrophy are sustained beyond 150 weeks of treatment	16
4. ZUSAMMENFASSUNG	22
5. LITERATURVERZEICHNIS	25
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	30
DARSTELLUNG DES EIGENEN BEITRAGS	31
SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	32
WISSENSCHAFTLICHER LEBENS LAUF	33
DANKSAGUNG	34

1. EINFÜHRUNG

1.1. Ziel der Arbeit

Die Regulation des menschlichen Essverhaltens ist in der aktuellen klinischen Forschung von großem Interesse. In der Therapie der Adipositas und des Typ-2-Diabetes ist die Reduktion von Hunger und die damit einhergehende geringere Kalorienaufnahme ein entscheidendes Ziel vieler Behandlungsansätze und wissenschaftlicher Studien [1-3]. Beide Erkrankungen zählen zu den wichtigsten medizinischen Ursachen für Morbidität und Mortalität in den Industriestaaten sowie in immer mehr Schwellen- und Entwicklungsländern [4, 5]. Ein besseres Verständnis von Essverhalten und den modulierenden Einflussfaktoren ist damit unabdingbar, um betroffenen Patienten präventiv helfen zu können. Zu bereits bekannten Einflussfaktoren auf das Essverhalten zählen Hormone, die in Abhängigkeit von Energiebedarf und Nahrungsaufnahme sekretiert werden, Informationen an das Gehirn weitergeben und so das Essverhalten steuern [6]. Einen zentralen Bestandteil dieser hormonellen Regulation bildet das Hormon Leptin [7]. An der Universitätsmedizin Leipzig existiert das einzige Zentrum für Deutschland, an dem Patienten mit der sehr seltenen Leptin-Mangel-Erkrankung Lipodystrophie mit dem Hormon behandelt werden können [8]. Dies bietet die einzigartige Möglichkeit, die Wirkung von Leptin auf die menschliche Hunger- und Sättigungs-Regulation weiterführend zu charakterisieren.

1.2. Regulation des Essverhaltens

1.2.1. Überblick

Ein weit verbreitetes und akzeptiertes Modell für die Beschreibung des menschlichen Essverhaltens ist die Einteilung in homöostatische und hedonische Kontrolle [9, 10]. Der Begriff homöostatische Kontrolle beschreibt alle Mechanismen, die Rückkopplung über den Energiezustand des Organismus an das Gehirn geben und so signalisieren, ob genug Energie vorhanden ist oder ob Energie benötigt wird. Die hedonische Kontrolle des Essverhaltens beinhaltet alle Einflüsse, bei denen nicht der Energiebedarf, sondern das Lustempfinden beziehungsweise die Belohnung ursächlich für eine Kalorienaufnahme ist [9, 10].

1.2.2. Homöostatische Kontrolle

Die Energiebalance und die resultierenden Effekte auf das Körpergewicht sind Produkte eines komplexen Zusammenhanges zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch. Die Energieaufnahme wird durch die Kontrolle des Appetites über ein System mit Hungersignalen

(Antrieb zum Essen), Signalen der Sättigung (Beendigung der Nahrungsaufnahme) und der Sätttheit (postprandiale Suppression von Hunger) gesteuert [11]. Während und kurz nach der Nahrungsaufnahme sowie der Magenentleerung wird die Sekretion von appetitstimulierenden (orexigenem) Ghrelin supprimiert und einer Vielzahl an appetithemmenden (anorexigenen) gastrointestinalen Peptiden, wie Cholezystokinin, *Glucagon-like peptide-1* und Peptid YY stimuliert. Deren Sekretion erzeugt Sättigung und führt zu einer Beendigung der Nahrungsaufnahme sowie zur postprandialen Suppression von Hunger [11, 12]. Ein weiteres wichtiges Hormon, welches das Essverhalten steuert, ist Leptin. Es wird von den Adipozyten gebildet und meldet den Zustand der Energiereserven des Körpers unter anderem über Rezeptoren im Nucleus arcuatus des Hypothalamus an das Gehirn [13].

1.2.3. Hedonische Kontrolle

Zusätzlich zu den homöostatischen Mechanismen spielen beim menschlichen Essverhalten auch hedonische Aspekte eine Rolle. Die hedonische Kontrolle bezeichnet das Essverhalten, welches unabhängig vom Energiebedarf und aus dem Lustempfinden heraus zur Nahrungsaufnahme führen kann [14, 15]. Hedonische Hunger-Signale, die zum Beispiel zur Aufnahme schmackhafter und energiereicher Speisen führen, können homöostatische Sättigungssignale übertreffen und zur Hyperphagie führen [16]. Die neuronale Verschaltung der hedonischen Regulation des Essverhaltens findet über das mesolimbisch-dopaminerge System statt, analog zu anderen Prozessen, die mit Motivation und Belohnung zusammenhängen [13, 17].

1.3. Leptin

1.3.1. Überblick

Leptin ist ein von Adipozyten sezerniertes Peptidhormon, ein sogenanntes Adipokin. Es besteht aus 167 Aminosäuren und wird vom *ob*-Gen kodiert. Bereits 1950 fanden Ingalls und Mitarbeiter einen Maus-Stamm, der aufgrund einer Mutation adipös wurde und ausgewachsen etwa das vierfache Gewicht gesunder Mäuse aufwies. Das betroffene Gen wurde *ob*-Gen genannt [18] und später die Tiere mit der Mutation als *ob/ob*-Mäuse bezeichnet. 1994 wurde das *ob*-Genprodukt von der Arbeitsgruppe um Friedman kloniert [19]. Die Substitution des synthetisch hergestellten *ob*-Genproduktes führte in den *ob/ob*-Mäusen zu einer deutlichen Gewichtsreduktion. In der Folge erhielt das Protein den Namen Leptin (griechisch *leptos* = dünn) [20]. Hauptsächlich wird Leptin in Adipozyten exprimiert, zum Teil aber auch in Zellen des Magens, der Plazenta, der Skelettmuskulatur, der Hypophyse und der Leber produziert [21, 22].

Physiologisch unterliegt die Sekretion von Leptin einer zirkadianen Rhythmik mit höheren Konzentrationen am späten Abend und in den frühen Morgenstunden [23]. Die Serum-Leptin-Konzentrationen sind direkt proportional zur Fettgewebssmasse [24] und geben somit Informationen über den Langzeit-Energiespeicher des Körpers. Die Leptin-Konzentration im Serum steigt aber auch kurzfristig nach Kalorienaufnahme [25]. Die Leptin-Konzentrationen sind bei Frauen aufgrund der prozentual höheren Körperfettmasse höher als bei Männern [26].

1.3.2. Physiologische Effekte

Leptin-Rezeptoren sind überall im Körper exprimiert, inklusive des zentralen Nervensystems. Die zentralen physiologischen Effekte des Adipokins wurden umfassend charakterisiert. Leptin überwindet vermutlich im Rahmen eines aktiven Transportes die Blut-Hirn-Schranke und wirkt hauptsächlich am mediobasalen Hypothalamus, wo die Blut-Hirn-Schranke für periphere Hormone besonders gut permeabel ist [27, 28]. Über die Rezeptoren im Nucleus arcuatus des Hypothalamus inhibiert Leptin das orexigene Neuropeptid Y und das *agouti-related peptide* [29]. Zudem hat Leptin eine stimulierende Wirkung auf pro-opiomelanocortin-produzierende Neuronen [30] sowie auf *cocaine- and amphetamine regulated transcript*-Neurone [31]. Beide zeigen eine anorexigene Wirkung. Zusätzlich wird der Leptin-Rezeptor in Neuronen des mesolimbisch-dopaminergen Systems exprimiert. Hier spielt Leptin eine spezifische Rolle in belohnungsassoziierten Prozessen des Essverhaltens mit Vermittlung der Erwartungshaltung und des motivierenden Antriebs [17]. Leptin reguliert auch die thyreotrope, gonadotrope, kortikotrope und somatotrope Hypothalamus-Hypophysen-Achse [32-34]. Außerdem beeinflusst Leptin Immunantwort [35], Kognition, Emotionen und Erinnerungen [36, 37].

Adipositas ist trotz Hyperphagie kein Leptin-Mangel-Zustand. Vielmehr haben Menschen mit Adipositas erhöhte Serum-Leptin-Konzentrationen. Vermutlich tritt bei Körpergewichtszunahme eine Leptin-Resistenz auf [38]. Eine zusätzliche Gabe des im physiologischen Zustand anorexigen wirkenden Adipokins erzielt keine weiteren zentralnervösen, hungerreduzierenden Effekte [39].

Neben den Wirkungen von Leptin auf Hunger und Nahrungsaufnahme wurden vielfältige metabolische Effekte des Adipokins beschrieben. So stimuliert Leptin die Fettsäureoxidation im Muskel, fördert die Glukoseaufnahme im Muskel, vermindert die Glukoneogenese in der Leber und verringert die Lipolyse [40, 41]. Inwieweit bei Adipositas diese physiologisch-metabolischen Effekte von Leptin durch eine Resistenz gegenüber dem Adipokin verändert sind, ist Gegenstand aktueller Forschung.

1.4. Lipodystrophie

1.4.1. Überblick

Als Lipodystrophien werden Erkrankungen mit generalisiertem oder partiellem Verlust von Fettgewebe bezeichnet. In der klinischen Klassifikation wird zusätzlich zum Ausmaß des Fettgewebsverlustes unterschieden, ob es sich um eine vererbte oder erworbene Genese handelt [8].

Eine Sonderform nimmt die sogenannte Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-assoziierte Lipodystrophie ein, die vor allem in der Vergangenheit als Nebenwirkung in der Therapie verwendeter nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren auftrat [42]. Unter den heutzutage verwendeten HIV-Therapeutika tritt die HIV-assoziierte Lipodystrophie deutlich seltener und weniger ausgeprägt auf [43]. Die HIV-assoziierte Lipodystrophie wird in dieser Arbeit nicht behandelt.

Lipodystrophien sind insgesamt sehr selten. Die weltweite Prävalenz der non-HIV-assoziierten Lipodystrophie liegt laut Registerdaten zwischen 1,3 und 4,7 Fällen pro 1 Million Einwohner, wobei aufgrund der Seltenheit der Erkrankung mit Sicherheit viele Fälle unerkannt bleiben [44]. In einem Register, in dem die Gesamtprävalenz bei 3 Fällen pro 1 Million Einwohner lag, wurde in generalisierte und partielle Lipodystrophien differenziert. Hier lag die Prävalenz der generalisierten Formen bei 0,2 Fällen pro 1 Million Einwohner, die der partiellen Formen bei 2,8 Fällen pro 1 Million Einwohner [44].

1.4.2. Lipodystrophie-Syndrome

1.4.2.1. Kongenitale generalisierte Lipodystrophie

Die kongenitale generalisierte Lipodystrophie, häufig als Berardinelli-Seip Syndrom bezeichnet, ist eine seltene klinische Variante der Lipodystrophie mit generalisiertem Fehlen des subkutanen Fettgewebes seit Geburt oder ab der frühen Kindheit. In der Literatur wurden 114 Fälle europaweit beschrieben [44]. Mehrere autosomal-rezessiv vererbte Mutationen wurden für die Gene dargestellt, die für folgende Proteine kodieren: AGPAT2, Seipin, Caveolin-1 und Cavin-1 [45]. Patienten mit kongenitaler generalisierter Lipodystrophie zeigen meist einen markanten Phänotyp mit ausgeprägter Acanthosis nigricans und einer prominenten Muskulatur (Abbildung, A). Sie leiden bereits in der frühen Kindheit an Hyperphagie [46] und akzeleriertem Längenwachstum. Weiterhin entwickeln Betroffene schwere Hypertriglyzeridämien, die zu Komplikationen wie der akuten Pankreatitis führen können. Durch Einlagerung freier Fettsäuren und Triglyzeride in die Organe, vor allem in Leber, aber

auch in Milz und Herz [47], kommt es häufig zu einer Steatosis hepatis bis hin zur Leberzirrhose. Eine Lebertransplantation kann bereits in der Jugend notwendig werden. Des Weiteren kann die Einlagerung freier Fettsäuren zur Kardiomyopathie bis hin zur schweren Herzinsuffizienz führen. Zudem entwickelt sich bereits im frühen Kindesalter eine Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie und Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus bis zur Pubertät. Als Ausdruck der schweren Insulinresistenz besteht häufig eine Acanthosis nigricans an Hals, Axilla, Leiste und Rumpf. Auch sind bei der kongenitalen generalisierten Lipodystrophie mit der Genmutation im kodierenden Protein Seipin Fälle von milder geistiger Retardierung beschrieben [46]. Betroffene Frauen leiden häufig am polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) Oligomenorrhoe bis hin zu einer Amenorrhoe und Hirsutismus [48]. Die Fertilität betroffener Patientinnen ist vermindert [49].

1.4.2.2. Erworbene generalisierte Lipodystrophie

Die erworbene generalisierte Lipodystrophie wird auch als Lawrence-Syndrom bezeichnet. In der Literatur wurden europaweit acht Fälle beschrieben [44]. Frauen sind dreimal häufiger als Männer betroffen [50]. Die Pathogenese der erworbenen generalisierten Lipodystrophie ist unbekannt, es gibt Hypothesen, die eine autoimmune Destruktion der Adipozyten [51, 52] und einen vorhergehenden akuten viralen Infekt als ursächlich beschreiben [47]. Entsprechend der klinischen Merkmale kann die erworbene generalisierte Lipodystrophie in eine Autoimmunerkrankung-assoziierte, Pannikulitis-assoziierte und in die am häufigsten auftretende idiopathische Form eingeteilt werden. Bei der Assoziation mit Autoimmunerkrankungen sind insbesondere die juvenile Dermatomyositis und das Sjögren-Syndrom zu nennen [50]. Der generalisierte Fettgewebsverlust bei der erworbenen Form zeigt sich noch nicht bei Geburt, sondern entwickelt sich meist im Kindesalter oder in der Adoleszenz. Auffallend sind progrediente Fettgewebsverluste vor allem im Gesicht, an Armen, Beinen sowie Händen und Füßen (Abbildung, B). Es gibt Variationen in der Veränderung des intraabdominellen Fettes [8]. Schon bald nach der Entwicklung des Fettgewebsverlustes können betroffene Patienten durch schwere Insulinresistenz mit Diabetes mellitus, Acanthosis nigricans, Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus, Hypertriglyceridämie und Steatosis hepatis auffallen.

1.4.2.3. Familiäre partielle Lipodystrophie

Die familiäre partielle Lipodystrophie bezeichnet eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit einem Verlust an subkutanem Fettgewebe vorwiegend im Bereich der Gliedmaßen, des Gesäßes und der Hüften [53]. In der Literatur wurden 186 Fälle europaweit beschrieben [44].

Mehrere autosomal-dominant vererbte Mutationen sind bekannt. Die am besten charakterisierte Variante, das Dunnigan-Syndrom oder auch *familial partial lipodystrophy type 2*, zeigt einen Defekt in den Genen, die für Lamin A und Lamin C kodieren. Es ist die größte Untergruppe und wurde erstmals 1974 von Dunnigan und Mitarbeitern beschrieben [54]. Betroffene zeigen ein normales Körperfettgewebe während der Kindheit. Mit Einsetzen der Pubertät kommt es zum Verlust des subkutanen Fettgewebes an Armen und Beinen, sodass die Haut direkt über der Muskulatur liegt und die Extremitäten muskulös wirken [55]. Im Gegensatz dazu zeigt sich im Gesicht, Nacken und intraabdominell eine Fettgewebszunahme (Abbildung, C). Phänotypisch entsteht ein cushingoider Habitus, was zu Fehldiagnosen führen kann. Ein Diabetes mellitus entwickelt sich oft in der 2. bis 3. Lebensdekade. Häufig zeigen sich ausgeprägte Hypertriglyzeridämien mit dem Risiko einer akuten Pankreatitis. Die metabolischen Komplikationen einer Insulinresistenz sind bei betroffenen Frauen meist schwerwiegender als bei den Männern [56]. Eine Acanthosis nigricans oder eine Steatosis hepatis treten seltener auf als bei generalisierter Lipodystrophie [57]. Das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen ist bei Betroffenen erhöht [58].

1.4.2.4 Erworbene partielle Lipodystrophie

Die erworbene partielle Lipodystrophie wird auch als Barraquer-Simons-Syndrom bezeichnet. Sie ist charakterisiert durch einen graduierten Fettgewebsverlust im Bereich des Oberkörpers. In der Literatur wurden europaweit 26 Fälle beschrieben [44]. Frauen sind vier- bis achtmal häufiger betroffen als Männer [45]. Betroffene Patienten verlieren im Kindesalter oder in der Adoleszenz Fettgewebe in kraniokaudaler Reihenfolge vor allem im Gesicht, im Nacken, an Armen, Thorax und oberem Abdomen [8]. Teilweise zeigen Patienten eine Fettgewebsvermehrung im Bereich der Hüften und Beine (Abbildung, D). Die metabolischen Veränderungen, wie sie bei den anderen Lipodystrophien auftreten, sind bei der erworbenen partiellen Lipodystrophie eher selten [50]. Ebenso wie bei der erworbenen generalisierten Lipodystrophie findet sich auch bei dieser Form eine Assoziation mit Autoimmunerkrankungen. Bei betroffenen Patienten zeigt sich häufig ein C3-Nephritis-Faktor und ein Komplementmangel sowie gelegentlich die Entwicklung einer membranproliferierenden Glomerulonephritis [59]

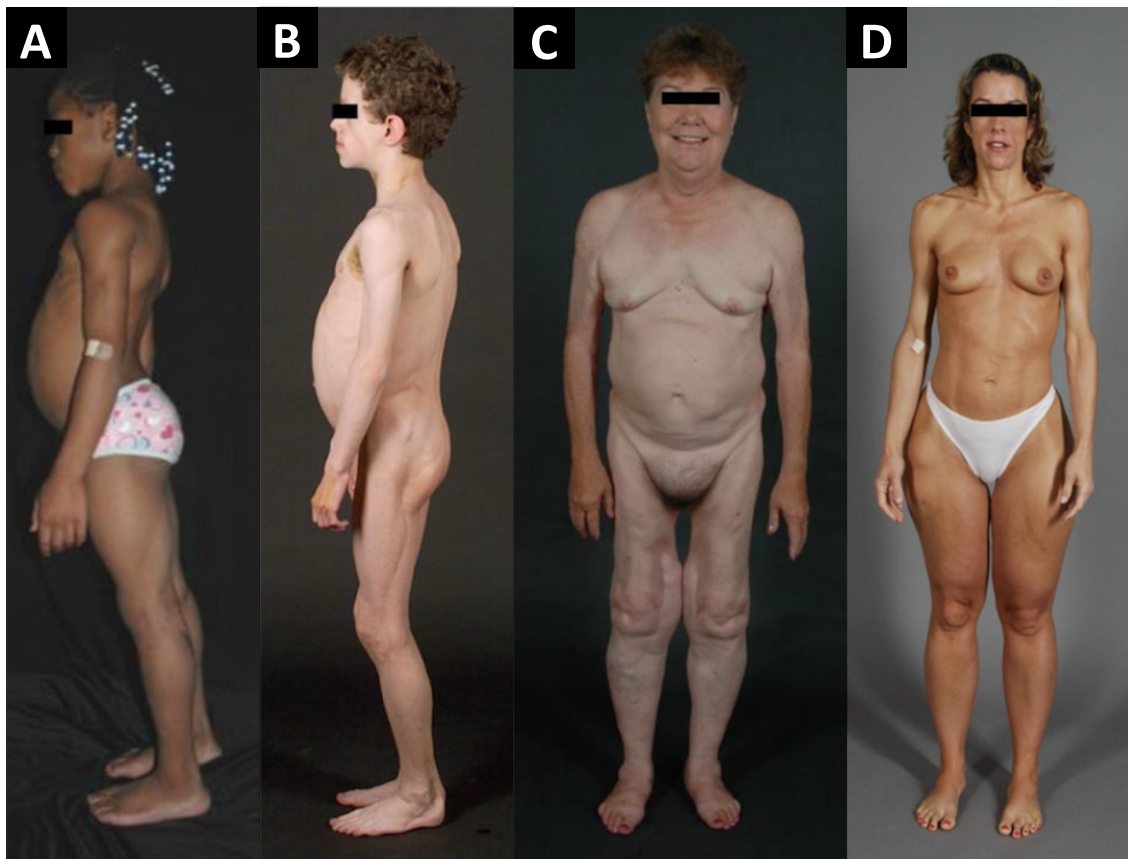


Abbildung: Klinische Erscheinungsbilder der vier Subtypen der Lipodystrophie (modifiziert nach [60]). **A:** Achtjähriges Mädchen mit kongenitaler generalisierter Lipodystrophie, Berardinelli-Seip-Syndrom Typ 1. Diese Patientin zeigt einen generalisierten subkutanen Fettgewebsverlust mit einem prominenten Abdomen und akromegalen Merkmalen (vergrößerte Hände, Füße, vergrößerter Unterkiefer). **B:** Achtjähriger Junge mit erworbener generalisierter Lipodystrophie. Der Patient hatte seit dem Alter von drei Jahren einen generalisierten subkutanen Fettgewebsverlust mit Acanthosis nigricans an Hals, Axilla und Leiste. **C:** 65-jährige Frau mit familiärer partieller Lipodystrophie, Typ Dunnigan. Sie hat einen auffälligen Verlust subkutanen Fettgewebes an Beinen und vorderem Stamm. Die Brüste sind atroph. Die Patientin zeigt eine Fettgewebsvermehrung in Gesicht, vorderem Halsbereich, suprapubisch, im Bereich der Vulva und über den medialen Kniegelenken. **D:** 39-jährige Frau mit erworbener partieller Lipodystrophie, Barraquer-Simons Syndrom. Sie zeigt einen markanten subkutanen Fettgewebsverlust im Gesicht, Nacken, den oberen Extremitäten, im Bereich des Stammes und Abdomens, aber eine Fettgewebszunahme in den unteren Extremitäten.

1.4.3. Diagnostik der Lipodystrophie

Da es sich bei den verschiedenen Lipodystrophie-Syndromen um sehr seltene Erkrankungen mit variabler Symptomatik handelt, ist in der Praxis eine entsprechende Expertise zur Diagnosefindung notwendig. Die Leptin-Konzentration im Serum ist bei Patienten mit Lipodystrophie erniedrigt. Es gibt aber keinen Grenzwert, unterhalb dessen ein Leptin-Mangel als Diagnosekriterium für eine Lipodystrophie herangezogen werden kann [61]. Die Basis der Diagnosefindung stellen Anamnese, körperliche Untersuchung, Bewertung der Körperzusammensetzung und der metabolische Status dar. Zudem können genetische Tests bei Verdacht auf eine familiäre Form sowie eine Bestimmung der Komplement-Serumkonzentrationen und Autoantikörper bei der erworbenen Lipodystrophie unterstützend sein. Ein detaillierter Algorithmus, der die genannten Kriterien beinhaltet, ist bei Brown und Mitarbeitern nachzulesen [61].

1.4.4. Therapie der Lipodystrophie

1.4.4.1. Rationale

Wie oben ausführlich beschrieben, ist der Mangel an subkutanem Fettgewebe und nachfolgend zirkulierendem Leptin bei den einzelnen Lipodystrophie-Formen mit Hyperphagie, Insulinresistenz, Diabetes mellitus, PCOS, Infertilität, Hypertriglyzeridämie, Xanthomen, Pankreatitis, Steatosis hepatis, Leberzirrhose, Atherosklerose und premature koronare Herzkrankheit sowie Apoplex assoziiert [50, 61]. Es besteht eine direkte Korrelation zwischen dem Ausmaß des Fettgewebsverlustes und der Schwere der metabolischen und vaskulären Veränderungen [62]. Die Komorbiditäten der Lipodystrophie führen zu einer erhöhten Mortalität [50, 61, 63]. Mittels Antidiabetika, lipidsenkenden Medikamenten und Antihypertonika werden die metabolischen und vaskulären Komplikationen der Lipodystrophie behandelt. Seit einigen Jahren steht mit dem Präparat Metreleptin aber auch eine kausale Therapie und somit des für die Entwicklung der Begleiterkrankungen der Lipodystrophie ursächlichen Leptin-Mangels zur Verfügung.

1.4.4.2. Metreleptin

Metreleptin (Synonym: N-Methionylleptin) ist ein rekombinantes Analogon, das sich vom humanen Leptin nur durch ein zusätzliches Methionin am Aminoterminal unterscheidet. Metreleptin wird in Zellen des *Escherichia coli* (*E.coli*) hergestellt. Metreleptin ist in Deutschland zur Behandlung der Lipodystrophie zugelassen und seit Oktober 2018 als

verschreibungsfähiges Medikament verfügbar. Die subkutane Applikation erfolgt einmal täglich. Insbesondere Patienten mit generalisierter Lipodystrophie zeigen deutliche metabolische Verbesserungen unter Therapie. Im Jahr 2002 wurde erstmals eine Studie zur Metreleptin-Therapie bei Lipodystrophie veröffentlicht [64]. Hier führte die Gabe von Metreleptin über vier Monate bei neun Patientinnen mit Lipodystrophie (davon acht mit generalisierter Lipodystrophie) zu einem Anstieg der mittleren Leptin-Konzentration im Serum von 1,3 ng/ml auf 11,1 ng/ml. Dieser Anstieg war assoziiert mit einer Verbesserung des Hämoglobin A1c von 9,1 % auf 7,2 %, einem Abfall der Triglyzeride um durchschnittlich 60 % und einer Verminderung des Lebervolumens um 28 %. Diese Effekte wurden erzielt obwohl die konventionelle Therapie der metabolischen Komplikationen deeskaliert wurde [64]. Die metabolischen Verbesserungen bei Patienten mit Lipodystrophie durch Metreleptin-Therapie wurden in größeren Patientenpopulationen bestätigt, wobei Patienten mit einer partiellen Form der Lipodystrophie schlechter auf Metreleptin ansprachen als Patienten mit einer generalisierten Formen der Erkrankung [65, 66]. Nebenwirkungen von Metreleptin treten bei ungefähr 30 % der Patienten auf [67]. Die klinisch wichtigsten Nebenwirkungen sind Hypoglykämien bei begleitender Insulintherapie sowie allergische oder entzündliche Reaktionen an den Injektionsstellen [67, 68]. Gelegentlich kommt es zu Fatigue oder Haarausfall [67]. Noch nicht abschließend geklärt und Ziel weiterer Forschung ist die Bedeutung der beobachteten Bildung von Antikörpern gegen Metreleptin [69, 70]. Bei Patienten mit erworbener Lipodystrophie und Immundefizienz wurde in zwei Fällen von T-Zell-Lymphomen unter Metreleptin-Therapie berichtet. Der Zusammenhang zur Metreleptin-Gabe bleibt jedoch unklar [67].

Zusätzlich zu den metabolischen Wirkungen verbessert Metreleptin bei Lipodystrophie auch das durch den Leptin-Mangel dysregulierte Essverhalten [71]. Zur Charakterisierung des Essverhaltens bei Lipodystrophie wurde eine Studie am Lipodystrophiezentrum Leipzig durchgeführt, welche 2016 durch Schlögl und Mitarbeiter erfolgreich in *Diabetes* publiziert wurde [13]. In dieser Studie, bei der die Promovierende Co-Autorin war (siehe 9.1.), wurden neun Patienten vor Metreleptin-Gabe und 52 Wochen lang nach Initiierung der Therapie bezüglich Essverhalten sowie weiterer behavioraler Tests charakterisiert. Zudem wurde bei allen Patienten eine funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)-Untersuchung durchgeführt. Metreleptin reduzierte den Hunger nüchtern und steigerte die Sättigung postprandial. Die subjektiv beurteilte Appetitlichkeit von Essensbildern nahm unter Metreleptin-Gabe ab. Im fMRT zeigte sich eine Zunahme der Konnektivität in Hypothalamus, Inselrinde/superiorem temporalem Gyrus und medialem präfrontalem Kortex [13]. Anhaltende, über das erste Therapiejahr hinausgehende Effekte wurden jedoch nicht untersucht und sind Gegenstand der vorliegenden Dissertation.

2. UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE IM RAHMEN DER DISSERTATION

2.1. Studiendesign, Patienten und Ergebnisse

Wie unter 1.4.4.2. dargestellt, führte eine Metreleptin-Therapie über 52 Wochen zur Normalisierung des Essverhaltens [13]. Allerdings wurden in dieser und anderen Studien zur Lipodystrophie keine langfristigen, über 52 Wochen hinausgehenden Daten zu Veränderungen von Hunger und Sättigung unter Metreleptin-Therapie erhoben. Ziel der vorliegenden Dissertation war daher, diese relevante Lücke im wissenschaftlichen Verständnis der anhaltenden Metreleptin-Wirkung zu schließen. Die Haupthypothese der vorliegenden Arbeit war, dass die innerhalb der ersten 52 Wochen von initial Metreleptin-naiven Patienten beobachtete Normalisierung des Essverhaltens auch nach >150 Wochen Metreleptin-Therapie nachweisbar ist. Konkret wurden erneut behaviorale Daten in einer Subkohorte der ursprünglich untersuchten Lipodystrophie-Patienten [13] nach >150 Wochen Metreleptin-Behandlung erhoben.

Die Studie basiert auf dem seit 2010 an der Universität Leipzig etablierten Behandlungsprogramm. Dieses ist deutschlandweit einmalig und bietet eine Metreleptin-Substitution für Lipodystrophie-Patienten mit metabolischen Komplikationen wie Hypertriglyzeridämie und/oder Diabetes mellitus an. Für die Teilnahme am Metreleptin-Programm gelten die in der Tabelle 1 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Behandlung mit Metreleptin erfolgte bis zum 30.09.2018 in Form eines *Compassionate-use*-Programms. Das bedeutet, dass die Substanz den Patienten kostenlos zur Verfügung gestellt wurde. Seit dem 01.10.2018 ist Metreleptin in Deutschland unter dem Handelsnamen Myalepta® als Ergänzung zur Diät als Substitutionstherapie zur Behandlung der Komplikationen von Leptin-Mangel bei Lipodystrophie-Patienten zugelassen und verfügbar. Alle in dieser Arbeit berichteten Daten wurden noch während der Behandlung der Patienten im *Compassionate-use*-Programm erhoben. Die tägliche subkutan applizierte Dosis betrug nach einer initialen Aufdosierung zwischen 5 mg/d und 7,5 mg/d. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt und alle Teilnehmer unterzeichneten vor Beginn der Untersuchungen eine Aufklärungs- und Einverständniserklärung. Die labormedizinischen Messungen wurden durch das Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik des Universitätsklinikums Leipzig durchgeführt. Im Rahmen der Dissertation wurden fünf (alle weiblich) der anfänglich neun Patienten (davon sieben weiblich, zwei männlich) eingeschlossen. Diese fünf Patienten wurden vor (Ausgangswert) sowie >150 Wochen nach (Langzeitwert) Beginn der Metreleptin-Behandlung charakterisiert.

2. UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE IM RAHMEN DER DISSERTATION

In Tabelle 2 sind die Daten der Patienten zum Ausgangszeitpunkt und in der Langzeitbeobachtung dargestellt. Die behavioralen Untersuchungen wurden am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig durchgeführt. Es wurden die visuelle Analogskala (VAS), das Inventar zum Essverhalten und Gewichtsproblemen (IEG) sowie der Fragebogen zum Essverhalten (FEV) erhoben. Es erfolgte ein Vergleich der Ergebnisse des FEV mit einer gesunden Kontrollgruppe. Hierzu wurde Stichprobe 3 aus dem Testmanual [72] als Referenz für die Normalbevölkerung verwendet. Alle Teilnehmer der Stichprobe 3 waren Frauen, welche durch Zeitungsanzeigen rekrutiert wurden ($n=1.097$; Alter im Mittel 30,1 Jahre; mittlerer *body mass index* (BMI) $22,8 \text{ kg/m}^2$ [72]). Zum Vergleich der Ergebnisse des IEG mit Gesunden wurde eine weibliche Kontrollpopulation verwendet ($n=355$; mittleres Alter 38,1 Jahre; mittlerer BMI $22,3 \text{ kg/m}^2$ [73]). Alle Lipodystrophie-Patienten konsumierten am Testtag um 17 Uhr eine standardisierte Mahlzeit, welche 20 % des täglichen Energiebedarfs des jeweiligen Patienten abdeckte.

Subjektiv an einer VAS beurteilte Hungergefühle (Mittelwert \pm Standardfehler) 120 Minuten nach der Mahlzeit nahmen unter Metreleptin-Therapie signifikant von $46\pm 10 \text{ mm}$ (Ausgangswert) auf $17\pm 6 \text{ mm}$ (Langzeitwert) ab ($p<0.05$). Die Sättigung 5 Minuten nach der Mahlzeit nahm signifikant von $70\pm 7 \text{ mm}$ auf $87\pm 3 \text{ mm}$ zu ($p<0.05$). Ein ähnliches Ergebnis wurde 120 Minuten nach der Mahlzeit erhoben. Hier nahm die Sättigung signifikant von $43\pm 10 \text{ mm}$ auf $79\pm 8 \text{ mm}$ zu ($p<0.05$). Im FEV verminderte sich unter Metreleptin-Therapie der Mittelwert des Faktor 3 (Hunger) signifikant von $9,2\pm 0,2$ auf $2,6\pm 1,5$ ($p<0.05$). Im IEG verminderte sich der Mittelwert für Skala 2 (Stärke und Auslösbarkeit des Essbedürfnisses) von $31,6\pm 4,8$ auf $14,0\pm 2,1$ ($p<0.05$) und für Skala 7 (Zügelung des Essens) von $11,4\pm 2$ auf $10,0\pm 1,9$ ($p<0.05$).

Mit diesen Untersuchungen wurde erstmals nachgewiesen, dass eine Metreleptin-Behandlung auch noch nach >150 Wochen signifikant den Hunger reduziert und die Sättigung verstärkt und so bei Patienten mit Lipodystrophie zu einer Normalisierung des Essverhaltens führt.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Metreleptin-Behandlung an der Universitätsklinik Leipzig

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">- Alter >5 Jahre bei Beginn der Therapie- bestätigte Lipodystrophie- Auftreten von wenigstens einer der beiden nachfolgenden metabolischen Erkrankungen<ul style="list-style-type: none">○ Diabetes mellitus○ Hypertriglyzeridämie- glomeruläre Filtrationsrate >40 ml/min	<ul style="list-style-type: none">- Schwangerschaft oder Stillzeit; Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine sicherere Kontrazeptionsmethode nutzen- HIV-Infektion- infektiöse Lebererkrankung- Nebenerkrankungen, welche nach Beurteilung des behandelnden Arztes die Teilnahme am Programm beeinträchtigen- bekannte Allergie auf aus <i>E. coli</i> gewonnene Proteine oder Hypersensitivität gegenüber anderen Bestandteilen der Metreleptin-Medikation

Tabelle modifiziert nach [8]. *E. coli*: *Escherichia coli*; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus.

2. UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE IM RAHMEN DER DISSERTATION

Tabelle 2: Charakteristika und Labordaten der Lipodystrophie-Patienten in der Langzeitbeobachtung (n=5, alle weiblich)

Patient	Pat. Nr. in [13]	LD Phäno- typ	Alter bei Programm- beginn [Jahre]	Therapie- dauer [Wochen]	HbA1c [% (mmol/mol)]		TG [mmol/l]	
					Ausgangs- wert	Langzeit- wert	Ausgangs- wert	Langzeit- wert
A	1	partiell	23	210	6,4 (46)	5,8 (40)	16,3	4,0
B	3	partiell	48	208	6,6 (49)	6,8 (51)	2,5	1,8
C	5	partiell	41	160	8,0 (64)	9,1 (76)	7,9	13,7
D	6	generalisiert	33	151	8,1 (65)	7,5 (58)	37,1	12,1
E	9	partiell	53	156	7,0 (53)	7,7 (61)	4,3	10,5

Tabelle modifiziert nach [13]. HbA1c: Hämoglobin A1c; LD: Lipodystrophie; Pat.: Patient; TG: Triglyzeride

3. PUBLIKATIONSMANUSKRIFT

3.1. Beneficial effects of leptin substitution on impaired eating behavior in lipodystrophy are sustained beyond 150 weeks of treatment

Titel: Beneficial effects of leptin substitution on impaired eating behavior in lipodystrophy are sustained beyond 150 weeks of treatment

Autoren: Janett Püschel, Konstanze Miehle, Karsten Müller, Arno Villringer, Michael Stumvoll, Mathias Faßhauer, Haiko Schlögl

Einreichung: 18.05.2018

Annahme: 16.10.2018

Veröffentlichung: Cytokine



Contents lists available at ScienceDirect

Cytokine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cytokine

Beneficial effects of leptin substitution on impaired eating behavior in lipodystrophy are sustained beyond 150 weeks of treatment

Janett Püschel^{a,b}, Konstanze Miehle^a, Karsten Müller^c, Arno Villringer^{c,d}, Michael Stumvoll^a,
Mathias Fasshauer^{a,b,e,1}, Haiko Schlögl^{a,*,1}

^a Department of Medicine, University Hospital Leipzig, 04103 Leipzig, Germany

^b IFB AdiposityDiseases, University of Leipzig, 04103 Leipzig, Germany

^c Max-Planck-Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, 04103 Leipzig, Germany

^d Day Clinic of Cognitive Neurology, University of Leipzig, 04103 Leipzig, Germany

^e Institute of Nutritional Science, Justus-Liebig-University, 35390 Giessen, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

Leptin
Metreleptin
Lipodystrophy
Eating behavior
Hunger regulation

ABSTRACT

Aim: Metreleptin treatment in lipodystrophy patients improves eating behavior with increased satiety and reduced hunger. However, no data are available whether effects are maintained beyond 52 weeks of treatment.

Methods: A prospective study with measurements at baseline and at > 150 weeks of metreleptin treatment was performed. Five female lipodystrophy patients with indication for metreleptin were included. Behavioral aspects of hunger- and satiety regulation were assessed by validated eating behavior questionnaires and visual analog scales assessing hunger and satiety feelings before and after a standardized meal.

Results: Hunger rated on visual analog scales at 120 min after the meal significantly decreased from 46 ± 10 mm at baseline to 17 ± 6 mm at long-term assessment. Furthermore, satiety at 5 and 120 min after the meal significantly increased from baseline to long-term assessment (5 min: 70 ± 7 mm to 87 ± 3 mm; 120 min: 43 ± 10 mm to 79 ± 8 mm). On the Three Factor Eating Questionnaire, the mean value of factor 3 (hunger) significantly decreased from 9.2 ± 0.2 at baseline to 2.6 ± 1.5 at long-term assessment. In the Inventory of Eating Behavior and Weight Problems Questionnaire, mean values for scale 2 (strength and triggering of desire to eat) and scale 7 (cognitive restraint of eating) significantly decreased from baseline (31.6 ± 4.8 and 11.4 ± 2.2 , respectively) to long-term assessment (14.0 ± 2.1 and 10.0 ± 1.9).

Conclusion: First evidence is presented that long-term metreleptin treatment of > 150 weeks has sustained effects on eating behavior with increased satiety, as well as reduced hunger and hunger-related measures.

1. Introduction

Adipocytes secrete various proteohormones collectively called adipokines. Among those, leptin has been introduced as an adipokine affecting metabolic and neurocognitive control of the human body including insulin sensitivity, lipid metabolism, and eating behavior. Various effects of leptin in humans have been elucidated by studying patients with leptin-deficiency. Among those, lipodystrophy (LD) is a rare disease state in which reduced to absent subcutaneous adipocytes result in leptin-deficiency with reduced to non-measurable leptin blood concentrations. LD patients often suffer from severe diabetes mellitus

and hypertriglyceridemia, and leptin substitution in the form of the analogue metreleptin has beneficial effects on these metabolic complications [1,2]. Furthermore, patients with LD describe a disturbed eating behavior with reduced satiety after food consumption, leading to an increase in meal frequency. Impaired eating behavior can be improved by metreleptin substitution [3].

Our group has recently characterized neurobehavioral and brain functional changes in LD patients over 52 weeks of metreleptin treatment [4]. Here, decreases in hunger in the fasted state and increases in satiety after a meal through metreleptin treatment were observed. Furthermore, hunger-associated measures as assessed with eating

Abbreviations: BMI, body mass index; FEV, Fragebogen zum Essverhalten, German version of the Three Factor Eating Questionnaire; HbA1c, Hemoglobin A1c; IEG, inventory of eating behavior and weight problems (German title: Inventar zum Essverhalten und Gewichtsproblemen); LD, lipodystrophy; TFEQ, three factor eating questionnaire; TG, triglycerides

* Corresponding author.

E-mail address: haiko.schloegl@medizin.uni-leipzig.de (H. Schlögl).

¹ Contributed equally.

<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.10.012>

Received 18 May 2018; Received in revised form 15 October 2018; Accepted 16 October 2018
1043-4666/ © 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article as: Püschel, J., Cytokine, <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.10.012>

behavior questionnaires significantly decreased with ongoing treatment. These neurobehavioral changes were accompanied by alterations of hedonic and homeostatic central nervous networks regulating eating behavior [4]. However, neurobehavioral assessments were only performed for up to 52 weeks of the substitution program and no study in LD patients so far has assessed hunger and satiety beyond this period of time.

Therefore, in the current study the same LD patients on metreleptin substitution of [4] were re-assessed after > 150 weeks of treatment in the current study. We hypothesized that behavioral changes observed during the first 52 weeks of metreleptin treatment in LD would also persist at this long-term assessment. Since approaches to overcome leptin resistance in obesity have recently been successful in animal models [5,6], the significance of our study findings on long-term effects of metreleptin go well beyond leptin-deficient disease states including LD, congenital leptin-deficiency, hypothalamic amenorrhea, and various eating disorders. Furthermore, elucidating chronic effects of leptin on hunger regulation is an important pillar in understanding the hormonal regulation of long-term energy homeostasis in healthy humans.

2. Material and Methods

2.1. Patients with LD

We performed a long-term assessment of LD patients investigating changes in eating behavior after > 150 weeks of metreleptin treatment. The study was approved by the ethics committee of the University of Leipzig (approval No. 147/10-ek). Consent has been obtained from each patient after full explanation of the purpose and nature of all procedures used. Data about changes during the first 52 weeks of metreleptin substitution were already reported in [4]. Five (all female) of the initial nine (seven female) patients of [4] were eligible for long-term assessment. Baseline characteristics, laboratory data, and numbering of patients in [4] for these five patients are given in Table 1. Four of the nine patients in [4] were not eligible for the long-term assessment for the following reasons: discontinuation of (patient 2), insufficient adherence to (patient 4), or not reaching > 150 weeks of (patient 7) metreleptin treatment; and inability to attend the long-term study visit due to progressive immobilization (patient 8).

2.2. Medication and experimental design

Metreleptin was provided by Amylin (San Diego, CA)/ Bristol-Myers-Squibb (Munich, Germany)/ AstraZeneca (London, UK)/ Aegerion Pharmaceuticals (Cambridge, MA), respectively. Medication and experimental design have been described in [4]. In brief, metreleptin was administered following the manufacturer's instructions; the dose was uptitrated according to metabolic (i.e., triglyceride and HbA1c) effects to 5 (patient C) and 7.5 mg/d (patient A, B, D, E). The drug was administered once daily subcutaneously. Blood was drawn in the fasted state. On the day of the baseline and long-term visits at our study center, visual analog scales assessing hunger and satiety were completed in the fasted state, as well as 5 and 120 min after a meal

consisting of 20% of the daily energy requirements. Furthermore, the Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ [7], German version: *Fragebogen zum Essverhalten*, FEV [8]) and the Inventory of Eating Behavior and Weight Problems (German title: *Inventar zum Essverhalten und Gewichtsproblemen*, IEG [9]) were filled in at baseline and long-term assessment. For comparison of the TFEQ results of our patients with values of healthy persons, we used TFEQ sample 3 of the test manual [8] as the sample best representing the normal population. All participants of sample 3 were females recruited by newspaper advertisements ($n = 1097$; mean age 30.1 years; mean body mass index [BMI] 22.8 kg/m²) [8]. The median values of sample 3 are depicted as dotted lines in Fig. 2A. For comparison of the IEG questionnaire results of our patients with values of healthy persons, normal values of the IEG were obtained from the female normal sample of the test manual representing the normal population of Germany ($n = 355$; mean age 38.1 years; mean BMI 22.3 kg/m²) [9]. The median values of this normal sample are depicted as dotted lines in Fig. 2B.

3. Results

3.1. Anthropometric and metabolic parameters

In our study, no treatment-emergent adverse events including T-cell lymphoma occurred in the enrolled patients. Mean \pm SEM BMI was 26.5 \pm 1.5 kg/m² at baseline and 25.8 \pm 1.7 kg/m² at the long-term assessment. Mean \pm SEM hemoglobin A1c was 7.2 \pm 0.4% at baseline and 7.4 \pm 0.5% at the long-term assessment (Table 1). Mean \pm SEM triglycerides were 13.6 \pm 6.3 mmol/L at baseline and 8.4 \pm 2.3 mmol/L at the long-term assessment (Table 1). Differences between the two time points were not statistically significant for all three parameters ($p > 0.05$).

3.2. Valence of food/non-food pictures and hunger/satiety ratings

The average rating score of food pictures was 2.7 \pm 0.2 and of non-food pictures 2.6 \pm 0.2 at baseline (Fig. 1A). These values were not significantly affected by metreleptin treatment at the long-term assessment (food pictures 2.7 \pm 0.3; non-food pictures 2.3 \pm 0.1; $p > 0.05$; Fig. 1A).

Hunger rated on visual analog scales at 120 min after the meal significantly decreased from 46 \pm 10 mm at baseline to 17 \pm 6 mm at long-term assessment ($p < 0.05$, Fig. 1B). Numerically, decreased hunger ratings from baseline to long-term assessment were also found in the fasted state (70 \pm 9 mm to 39 \pm 10 mm) and at 5 min after the meal (25 \pm 11 mm to 7 \pm 2 mm); however, statistical significance was not reached ($p > 0.05$; Fig. 1B).

Satiety rated on visual analog scales at 5 and 120 min after the meal significantly increased from baseline to long-term assessment (5 min: 70 \pm 7 mm to 87 \pm 3 mm; 120 min: 43 \pm 10 mm to 79 \pm 8 mm; both $p < 0.05$; Fig. 1C). The numerical increase in satiety ratings in the fasted state from 26 \pm 12 mm to 48 \pm 8 mm did not reach statistical significance ($p > 0.05$; Fig. 1C).

Table 1

Baseline characteristics and laboratory data of LD patients with long-term assessment ($n = 5$, all female). FPLD, familial partial lipodystrophy; General., Generalized; HbA1c, Hemoglobin A1c; LD, Lipodystrophy; n.d., not detected; Pat., Patient; TG, Triglycerides.

Pat.	Pat. No. in [4]	LD Phenotype	Age [years]	Treatment [weeks]	HbA1c [% (mmol/mol)]		TG [mmol/L]	
					Baseline	Long-term Assessment	Baseline	Long-term Assessment
A	1	Partial	23	210	6.4 (46)	5.8 (40)	16.3	4.0
B	3	Partial	48	208	6.6 (49)	6.8 (51)	2.5	1.8
C	5	Partial	41	160	8.0 (64)	9.1 (76)	7.9	13.7
D	6	General.	33	151	8.1 (65)	7.5 (58)	37.1	12.1
E	9	Partial	53	156	7.0 (53)	7.7 (61)	4.3	10.5

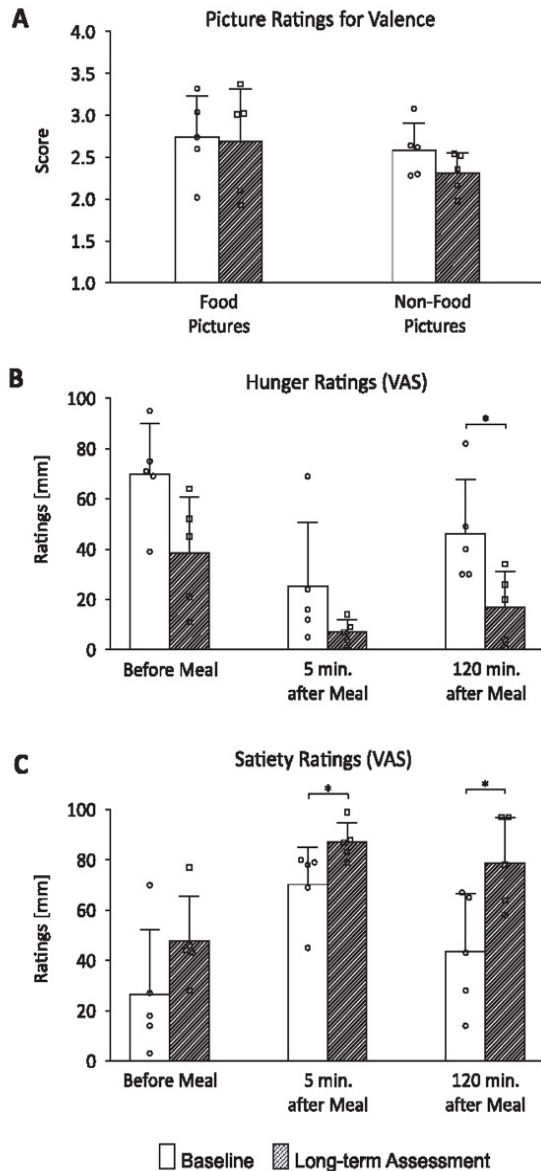


Fig. 1. Scatter plots with bars of mean values and plotted values of individual patients of (A) valence ratings of food and non-food pictures and (B, C) visual analog scales for (B) hunger and (C) satiety before, as well as 5 and 120 min after a standardized meal. Error bars indicate standard deviation. Assessments were performed at baseline (before start of metreleptin treatment; ○; white bars) and long-term (after > 150 weeks; □; hatched bars). * $p < 0.05$ as compared to baseline as assessed by two-tailed paired Student's t test. VAS, Visual analog scale.

3.3. Food questionnaires

On the TFEQ, the mean value of factor 3 (hunger) significantly decreased from 9.2 ± 0.2 at baseline to 2.6 ± 1.5 at long-term assessment ($p < 0.05$; Fig. 2A). Furthermore, there was a trend ($p = 0.07$) towards a decrease of factor 2 (disinhibition) from 7.6 ± 1.4 at baseline to 4.0 ± 0.3 long-term (Fig. 2A). In contrast, there were no significant differences in the values in factor 1 (cognitive restraint of eating) between baseline and long-term assessment (9.8 ± 0.8 and 7.2 ± 1.5 ; $p > 0.05$; Fig. 2A). For the IEG questionnaire, all scales which showed significant changes during the first

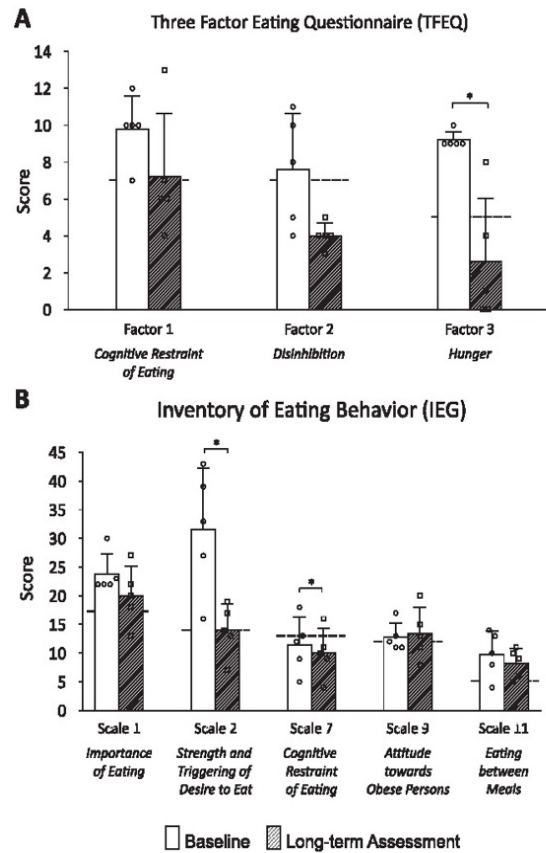


Fig. 2. Scatter plots with bars of mean values and plotted values of individual patients of (A) all scales of the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ); and (B) the five (out of 14) scales of the Inventory of Eating Behavior and Weight Problems questionnaire (German title: *Inventar zum Essverhalten und Gewichtsproblemen*, IEG) which have shown significant changes after initiation of metreleptin treatment in [4]. Error bars indicate standard deviation. Assessments were performed at baseline (before start of metreleptin treatment; ○; white bars) and long-term (after > 150 weeks; □; hatched bars). * $p < 0.05$ as compared to baseline as assessed by two-tailed paired Student's t test. Dotted lines represent medians of normal tables of the validation cohorts of the questionnaires as described in the Materials and Methods section.

52 weeks of metreleptin treatment [4] are shown. Mean values for scale 2 (strength and triggering of desire to eat) and scale 7 (cognitive restraint of eating) significantly decreased from baseline (31.6 ± 4.8 and 11.4 ± 2.2 , respectively) to long-term assessment (14.0 ± 2.1 and 10.0 ± 1.9 , respectively; for both scales $p < 0.05$, Fig. 2B). Furthermore, there was a trend ($p = 0.06$) towards decreased average scores for scale 1 (importance of eating) from baseline (23.8 ± 1.6) to long-term assessment (20.0 ± 2.3 ; Fig. 2B). There were no significant differences between baseline versus long-term assessment for scale 9 (attitude towards obese persons; 12.8 ± 1.1 versus 13.4 ± 2.0) and scale 11 (eating between meals; 9.8 ± 1.8 versus 8.2 ± 1.2 ; $p > 0.05$; Fig. 2B).

4. Discussion

In the current study, we demonstrate for the first time that metreleptin in initially treatment-naïve LD patients increases satiety and decreases hunger, as well as hunger-associated measures, in the long-term, i.e., after > 150 weeks of treatment. On visual analog scales, hunger ratings are significantly decreased 120 min after a meal and

satiety ratings are significantly increased 5 and 120 min after a meal. Furthermore, strong and disturbing hunger feelings are reported in leptin treatment-naïve LD patients (TFEQ, factor 3); the mean score of 9.2 points of LD patients at baseline is well beyond the median of the normal population (5 points) and is significantly reduced to 2.6 points upon > 150 weeks of metreleptin therapy. These results suggest that hunger feelings are pathologically increased in LD patients at baseline and normalized by metreleptin treatment also in the long-term.

Significant hunger-reducing and satiety-inducing effects of metreleptin have been shown in other studies with leptin-deficient patients; however, follow-up assessments have been much shorter. Farooqi et al. have been the first to show a reduction in energy intake in a patient with congenital leptin-deficiency undergoing metreleptin substitution for 12 months [10]. Oral et al. have demonstrated in a sample of nine female patients with LD that metreleptin treatment leads to a significant reduction in caloric intake over the course of four months [11]. McDuffie et al. have studied the effects of metreleptin in patients with LD for the first time with standardized hunger and satiety ratings. In eight female patients, four months of metreleptin therapy has bisected the time and the amount of calories patients needed to get satiated while eating and has doubled the time satiety persisted after a meal [3]. In three patients with congenital leptin-deficiency, hunger and intentions to eat before a meal have been reduced after 15 weeks of metreleptin therapy [12]. In the same three patients, hunger ratings when watching food-images have increased after cessation of metreleptin substitution for about five weeks [13]. Taking these and our current findings into consideration, metreleptin increases satiety and decreases hunger in leptin-deficient patients not only in the short- to medium term but also has long-term effects of > 150 weeks.

Strengths of the current study include being the first metreleptin study in treatment-naïve LD patients to examine the effects of metreleptin on eating behavior beyond 52 weeks. However, several limitations have to be discussed. First, the study does not have a placebo or healthy control group; thus, we cannot distinguish between metreleptin treatment effects and nonspecific order effects (i.e., effects through repetition of behavioral tests or increasing age of patients throughout the course of the study). Addition of medians of validation cohorts of the eating behavior questionnaires to the figures cannot fully compensate for a healthy control group. However, given the risk of life-threatening complications in untreated LD patients, it would not be justifiable to assign LD patients to a placebo group. Second, sample size is relatively small due to the rarity of the disease to perform robust statistical analyses. Furthermore, sample size planning is difficult since the impact of long-term metreleptin treatment on eating behavior has not been assessed before. Therefore, we have included as many LD patients as possible from our center in the present long-term study. However, four out of the original nine patients [4] could not be assessed for reasons given in the Material and Methods section. Clearly, large multi-center studies similar to NIH study <https://doi.org/10.1001/0769/NCT00025883> [14] are needed to more robustly define long-term effects of metreleptin substitution on eating behavior and brain function. At the time of initiation of our study in 2010, no multi-center trial was available in LD patients which assessed behavioral data combined with functional MRI scanning over the course of metreleptin treatment. Our group is part of the European Consortium of Lipodystrophies (ECLIP) and larger multi-center LD studies assessing behavioral and central nervous changes upon metreleptin treatment are planned together with partners. Third, previous studies have reported significant reductions in triglycerides and HbA1c levels after long-term metreleptin treatment (> 3 years) [14–16] which is not confirmed in our sample. However, patients with partial LD are overrepresented in our cohort as compared to other studies and metabolic effects of metreleptin are much weaker in partial as compared to generalized LD. In our cohort, four of the five patients (80%) have partial LD. In previous studies, the proportion of patients with partial LD is much smaller, i.e., 19% (9 out of 47) [15] and 35% (19 out of 55) [17]), respectively. Furthermore, the limited

sample size makes it more unlikely that effects reach the level of statistical significance. Anti-metreleptin antibodies [18] with *in vitro* neutralizing activity were not assessed in the current study due to the absence of commercial assays.

Taken together, first evidence is presented in the current study that long-term metreleptin treatment of > 150 weeks has sustained effects on eating behavior with increased satiety, reduced hunger, as well as hunger-related measures as assessed with eating-behavior questionnaires. Further studies in larger samples and with non-LD and untreated control groups are necessary to more extensively assess the role of leptin in long-term regulation of eating behavior.

5. Declaration of interest

KMI received honoraria from Aegerion Pharmaceuticals GmbH, the producer of Myalept (metreleptin). JP, KMU, AV, MS, MF, and HS indicate that they have no conflicts of interest to disclose. Aegerion Pharmaceuticals did not have any role in design or conduct of the study, and was not involved in analysis and interpretation of the data, as well as in the preparation of the manuscript. Before submission, the final manuscript was sent to Aegerion Pharmaceuticals to provide the possibility for comments. No changes to the manuscript were made after receiving the comments by Aegerion Pharmaceuticals.

6. Funding

This work was supported by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), Germany, FKZ: 01EO1501 (IFB AdiposityDiseases, projects K6a-87 and K7-107 to MF); by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG; SFB 1052/2, A01 to AV and MS, and C06 to MF); and by the Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD; grant no. 82DZD00601).

7. Author contribution statement

HS is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis; JP, MF, and HS conceived and designed the experiments; JP and HS performed the experiments; JP and HS analyzed the data; JP, MF, and HS wrote the paper and all authors edited the manuscript.

Trial registration

The trial is registered as trial No. 147/10-ek at the ethics committee of the University of Leipzig and at the State Directorate of Saxony (Landesdirektion Sachsen).

References

- [1] A.Y. Chong, B.C. Lupsa, E.K. Cochran, P. Gorden, Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy, *Diabetologia* 53 (2010) 27–35.
- [2] K. Miehle, M. Stumvoll, M. Fasshauer, Lipodystrophy, *Lipodystrophy, Mech., Clin. Presentation, Therapy, Internist (Berl.)* 52 (2011) 362–370.
- [3] J.R. McDuffie, P.A. Riggs, K.A. Calis, et al., Effects of exogenous leptin on satiety and satiation in patients with lipodystrophy and leptin insufficiency, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89 (2004) 4258–4263.
- [4] H. Schlögl, K. Müller, A. Horstmann, et al., Leptin substitution in patients with lipodystrophy: neural correlates for long-term success in the normalization of eating behavior, *Diabetes* 65 (2016) 2179–2186.
- [5] J. Liu, J. Lee, M.A. Salazar Hernandez, R. Mazitschek, U. Ozcan, Treatment of obesity with celastrol, *Cell* 161 (2015) 999–1011.
- [6] J. Lee, J. Liu, X. Feng, et al., Withaferin A is a leptin sensitizer with strong anti-diabetic properties in mice, *Nat. Med.* 22 (2016) 1023–1032.
- [7] A.J. Stunkard, S. Messick, The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger, *J. Psychosom. Res.* 29 (1985) 71–83.
- [8] V. Pudel, J. Westhöfer, Fragebogen zum Essverhalten (FEV), Göttingen, Toronto, Zürich: Verlag für Psychologie Dr. C.J. Hogrefe, 1989.
- [9] J.M. Diehl, T. Staufienbiel, Inventar zum Essverhalten und Gewichtsproblemen (IEG), fourth ed., Verlag Dietmar Klotz, Eschborn, Germany, 2006.

- [10] I.S. Farooqi, S.A. Jebb, G. Langmack, et al., Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency, *N. Engl. J. Med.* 341 (1999) 879–884.
- [11] E.A. Oral, V. Simha, E. Ruiz, et al., Leptin-replacement therapy for lipodystrophy, *N. Engl. J. Med.* 346 (2002) 570–578.
- [12] D.A. Williamson, E. Ravussin, M.L. Wong, et al., Microanalysis of eating behavior of three leptin deficient adults treated with leptin therapy, *Appetite* 45 (2005) 75–80.
- [13] K. Baicy, E.D. London, J. Monterosso, et al., Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults, *P.N.A.S.* 104 (2007) 18276–18279.
- [14] R.J. Brown, E.A. Oral, E. Cochran, et al., Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy, *Endocrine* 60 (2018) 479–489.
- [15] D. Araujo-Vilar, S. Sánchez-Iglesias, C. Guillén-Amarelle, et al., Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience, *Endocrine* 49 (2015) 139–147.
- [16] T. Diker-Cohen, E. Cochran, P. Gorden, R.J. Brown, Partial and generalized lipodystrophy: Comparison of baseline characteristics and response to metreleptin, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100 (2015) 1802–1810.
- [17] J.L. Chan, K. Lutz, E. Cochran, et al., Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy, *Endocr. Pract.* 17 (2011) 922–932.
- [18] J.L. Chan, J. Koda, J.S. Heilig, et al., Immunogenicity associated with metreleptin treatment in patients with obesity or lipodystrophy, *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 85 (2016) 137–149.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Nachhaltige Effekte einer Metreleptin-Substitution auf das Essverhalten von Lipodystrophie-Patienten

Eingereicht von: Janett Kathleen Püschel, geb. 10.06.1985 in Herzberg/Elster

Angefertigt an der: Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie,
Universitätsklinikum Leipzig, Universität Leipzig

Betreut von: Prof. Dr. med. habil. Mathias Faßhauer, Dr. med. Haiko Schlögl

Eingereicht im: Dezember 2018

Die Lipodystrophie ist eine sehr seltene Erkrankung, welche charakterisiert ist durch einen Mangel an subkutanem Fettgewebe sowie schwere metabolische Komplikationen. Durch fehlende subkutane Speicher werden überschüssige Kalorien als Fett in Leber und Muskelgewebe gespeichert. Betroffene zeigen gehäuft Insulinresistenz, Diabetes mellitus, PCOS, Infertilität, Hypertriglyzeridämie, Xanthome, Pankreatitis, Steatosis hepatis, Leberzirrhose, Atherosklerose und premature koronare Herzkrankheit sowie Apoplex. Die Komorbiditäten der Lipodystrophie führen zu einer erhöhten Mortalität. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, ihrer Komplexität und einem variablen chronischen Verlauf ist in der Praxis zur Diagnosefindung eine entsprechende Expertise notwendig. Die klinische Klassifikation der Lipodystrophien erfolgt anhand von Vererbbarkeit und Ausmaß des Fettgewebsverlustes. Es werden erbliche und erworbene Formen unterschieden, die wiederum jeweils in generalisierte und partielle Lipodystrophien subklassifiziert werden.

Aufgrund des Fettgewebsverlustes sind die Leptin-Konzentrationen im Serum bei Patienten mit Lipodystrophie signifikant erniedrigt. Interessanterweise korreliert das Ausmaß an Leptin-Mangel mit der Ausprägung der metabolischen Komplikationen. Außerdem weisen Lipodystrophie-Patienten häufig eine Hyperphagie auf, welche durch den Leptin-Mangel mitbedingt ist. Seit wenigen Jahren ist der Ausgleich des Leptin-Mangels durch Gabe des rekombinanten Leptin-Analogons Metreleptin (Handelsname: Myalepta®) möglich. Eine Metreleptin-Therapie beeinflusst bei Patienten mit Lipodystrophie die metabolischen

Komplikationen wie die Insulinresistenz und Hypertriglyzeridämie positiv, wobei insbesondere Patienten mit generalisierter Lipodystrophie profitieren.

Der Einfluss von Metreleptin auf Hunger und Sättigung bei Lipodystrophie wurde dagegen nur unzureichend untersucht. In einer Studie mit neun Teilnehmern wurde 2016 durch Schlögl und Mitarbeiter die Metreleptin-Substitution von Lipodystrophie-Patienten über 52 Wochen beobachtet und diese behavioral charakterisiert. In dieser Studie, bei welcher die Promovierende Co-Autorin war, durchliefen alle Patienten eine funktionelle Magnetresonanztomografie-Untersuchung. Metreleptin reduzierte signifikant den Hunger in nüchternem Zustand und steigerte die Sättigung postprandial. Die subjektiv beurteilte Appetitlichkeit von Essensbildern nahm unter Metreleptin-Gabe ab. In den funktionellen Magnetresonanztomografie-Daten zeigte sich eine Zunahme der Konnektivität in Hypothalamus, Inselrinde/ superiorem temporalem Gyrus und medialem präfrontalem Kortex. Anhaltende, über das erste Therapiejahr hinausgehende Effekte wurden jedoch nicht untersucht und waren nun Gegenstand der vorliegenden Dissertation.

Die Haupthypothese der vorliegenden Arbeit war, dass die über 52 Wochen beobachtete Normalisierung des Essverhaltens auch nach >150 Wochen Metreleptin-Therapie nachweisbar ist. Im Rahmen der Dissertation wurden fünf (davon alle weiblich) der anfänglich neun Lipodystrophie-Patienten (davon sieben weiblich, zwei männlich) eingeschlossen. Diese fünf Patienten wurden vor (Ausgangswert) sowie >150 Wochen nach (Langzeitwert) Beginn der Metreleptin-Behandlung charakterisiert. Alle Lipodystrophie-Patienten konsumierten am Testtag um 17 Uhr eine standardisierte Mahlzeit, welche 20 % des täglichen Energiebedarfs des jeweiligen Patienten abdeckte.

Subjektiv an einer visuellen Analogskala beurteilte Hungergefühle (Mittelwert \pm Standardfehler) 120 Minuten nach der Mahlzeit nahmen unter Metreleptin-Therapie signifikant von 46 ± 10 mm (Ausgangswert) auf 17 ± 6 mm (Langzeitwert) ab ($p<0.05$). Die Sättigung 5 Minuten nach der Mahlzeit nahm signifikant von 70 ± 7 mm auf 87 ± 3 mm zu ($p<0.05$). Ein ähnliches Ergebnis wurde 120 Minuten nach der Mahlzeit erhoben. Hier nahm die Sättigung signifikant von 43 ± 10 mm auf 79 ± 8 mm zu ($p<0.05$). Im Fragebogen zum Essverhalten verminderte sich unter Metreleptin-Therapie der Mittelwert des Faktor 3 (Hunger) signifikant von $9,2\pm 0,2$ auf $2,6\pm 1,5$ ($p<0.05$). Im Inventar zum Essverhalten und Gewichtsproblemen verminderte sich der Mittelwert für Skala 2 (Stärke und Auslösbarkeit des Essbedürfnisses) von $31,6\pm 4,8$ auf $14,0\pm 2,1$ ($p<0.05$) und für Skala 7 (Zügelung des Essens) von $11,4\pm 2$ auf $10,0\pm 1,9$ ($p<0.05$).

Mit diesen Untersuchungen wurde erstmals nachgewiesen, dass eine Metreleptin-Langzeitbehandlung auch noch nach >150 Wochen signifikante und reproduzierbare Effekte auf das Essverhalten hat, mit reduziertem Hunger sowie verbesserter Sättigung. In

weiterführenden Studien muss untersucht werden, welche klinischen und laborchemischen Marker ein besonders gutes Ansprechen auf die Metreleptin-Therapie von Lipodystrophie-Patienten vorhersagen. Diese Untersuchungen sind nicht zuletzt aufgrund der hohen Kosten von Metreleptin notwendig.

5. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. T. F. Cheung, G. T. C. Ko, F. C. C. Chow, and A. P. S. Kong, "Association between hedonic hunger and glycemic control in non-obese and obese patients with type 2 diabetes," (in eng), *J Diabetes Investig*, vol. 9, no. 5, pp. 1135-1143, Sep 2018.
- [2] J. Blundell *et al.*, "Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity," (in eng), *Diabetes Obes Metab*, vol. 19, no. 9, pp. 1242-1251, Sep 2017.
- [3] L. Mihalache *et al.*, "Effects of ghrelin in energy balance and body weight homeostasis," (in eng), *Hormones (Athens)*, vol. 15, no. 2, pp. 186-196, Feb 2016.
- [4] B. M. I. M. C. Global *et al.*, "Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents," (in eng), *Lancet*, vol. 388, no. 10046, pp. 776-86, Aug 20 2016.
- [5] T. Mehta *et al.*, "Obesity and mortality: are the risks declining? Evidence from multiple prospective studies in the United States," (in eng), *Obes Rev*, vol. 15, no. 8, pp. 619-29, Aug 2014.
- [6] K. G. Murphy and S. R. Bloom, "Gut hormones in the control of appetite," (in eng), *Exp Physiol*, vol. 89, no. 5, pp. 507-16, Sep 2004.
- [7] A. M. DePaoli, "20 years of leptin: leptin in common obesity and associated disorders of metabolism," (in eng), *J Endocrinol*, vol. 223, no. 1, pp. T71-81, Oct 2014.
- [8] K. Miehle, M. Stumvoll, and M. Fasshauer, "[Lipodystrophy. Mechanisms, clinical presentation, therapy]," (in ger), *Internist (Berl)*, vol. 52, no. 4, pp. 362, 364-6, 368-70 passim, Apr 2011. Lipodystrophie. Mechanismen, Klinik, Therapie.
- [9] H. Schloegl, R. Percik, A. Horstmann, A. Villringer, and M. Stumvoll, "Peptide hormones regulating appetite--focus on neuroimaging studies in humans," (in eng), *Diabetes Metab Res Rev*, vol. 27, no. 2, pp. 104-12, Feb 2011.
- [10] Y. H. Yu, J. R. Vasselli, Y. Zhang, J. I. Mechanick, J. Korner, and R. Peterli, "Metabolic vs. hedonic obesity: a conceptual distinction and its clinical implications," (in eng), *Obes Rev*, vol. 16, no. 3, pp. 234-47, Mar 2015.
- [11] J. Blundell, "Pharmacological approaches to appetite suppression," (in eng), *Trends Pharmacol Sci*, vol. 12, no. 4, pp. 147-57, Apr 1991.
- [12] M. S. Huda, J. P. Wilding, and J. H. Pinkney, "Gut peptides and the regulation of appetite," (in eng), *Obes Rev*, vol. 7, no. 2, pp. 163-82, May 2006.
- [13] H. Schloegl *et al.*, "Leptin Substitution in Patients With Lipodystrophy: Neural Correlates for Long-term Success in the Normalization of Eating Behavior," (in eng), *Diabetes*, vol. 65, no. 8, pp. 2179-86, Aug 2016.
- [14] D. J. Mela, "Eating for pleasure or just wanting to eat? Reconsidering sensory hedonic responses as a driver of obesity," (in eng), *Appetite*, vol. 47, no. 1, pp. 10-7, Jul 2006.
- [15] A. Horstmann, "The brain's got a taste for good food. In Hedonic Eating: How Pleasurable Aspects of Food Can Affect Our Brains and Behavior.," *1st. ed. Avena NM, Ed. Oxford University Press, 2015*, no. 2015, pp. p. 39-55, 2015.
- [16] C. Erlanson-Albertsson, "How palatable food disrupts appetite regulation," (in eng), *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, vol. 97, no. 2, pp. 61-73, Aug 2005.
- [17] R. van Zessen, G. van der Plasse, and R. A. Adan, "Contribution of the mesolimbic dopamine system in mediating the effects of leptin and ghrelin on feeding," (in eng), *Proc Nutr Soc*, vol. 71, no. 4, pp. 435-45, Nov 2012.

-
- [18] A. M. Ingalls, M. M. Dickie, and G. D. Snell, "Obese, a new mutation in the house mouse," (in eng), *J Hered*, vol. 41, no. 12, pp. 317-8, Dec 1950.
- [19] Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold, and J. M. Friedman, "Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue," (in eng), *Nature*, vol. 372, no. 6505, pp. 425-32, Dec 1 1994.
- [20] J. L. Halaas *et al.*, "Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene," (in eng), *Science*, vol. 269, no. 5223, pp. 543-6, Jul 28 1995.
- [21] B. Morash, A. Li, P. R. Murphy, M. Wilkinson, and E. Ur, "Leptin gene expression in the brain and pituitary gland," (in eng), *Endocrinology*, vol. 140, no. 12, pp. 5995-8, Dec 1999.
- [22] A. Bado *et al.*, "The stomach is a source of leptin," (in eng), *Nature*, vol. 394, no. 6695, pp. 790-3, Aug 20 1998.
- [23] M. K. Sinha *et al.*, "Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects," (in eng), *J Clin Invest*, vol. 97, no. 5, pp. 1344-7, Mar 1 1996.
- [24] R. V. Considine *et al.*, "Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 334, no. 5, pp. 292-5, Feb 1 1996.
- [25] J. L. Chan, K. Heist, A. M. DePaoli, J. D. Veldhuis, and C. S. Mantzoros, "The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men," (in eng), *J Clin Invest*, vol. 111, no. 9, pp. 1409-21, May 2003.
- [26] R. Horn, R. Geldszus, E. Potter, A. von zur Muhlen, and G. Brabant, "Radioimmunoassay for the detection of leptin in human serum," (in eng), *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, vol. 104, no. 6, pp. 454-8, 1996.
- [27] W. A. Banks, A. J. Kastin, W. Huang, J. B. Jaspan, and L. M. Maness, "Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin," (in eng), *Peptides*, vol. 17, no. 2, pp. 305-11, 1996.
- [28] M. M. van Swieten, R. Pandit, R. A. Adan, and G. van der Plasse, "The neuroanatomical function of leptin in the hypothalamus," (in eng), *J Chem Neuroanat*, vol. 61-62, pp. 207-20, Nov 2014.
- [29] N. Satoh *et al.*, "Satiety effect and sympathetic activation of leptin are mediated by hypothalamic melanocortin system," (in eng), *Neurosci Lett*, vol. 249, no. 2-3, pp. 107-10, Jun 19 1998.
- [30] M. W. Schwartz *et al.*, "Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus," (in eng), *Diabetes*, vol. 46, no. 12, pp. 2119-23, Dec 1997.
- [31] R. G. Hunter, K. Philpot, A. Vicentic, G. Dominguez, G. W. Hubert, and M. J. Kuhar, "CART in feeding and obesity," (in eng), *Trends Endocrinol Metab*, vol. 15, no. 9, pp. 454-9, Nov 2004.
- [32] A. Sarmiento-Cabral *et al.*, "Adipokines (Leptin, Adiponectin, Resistin) Differentially Regulate All Hormonal Cell Types in Primary Anterior Pituitary Cell Cultures from Two Primate Species," (in eng), *Sci Rep*, vol. 7, p. 43537, Mar 6 2017.
- [33] L. H. Duntas and B. Biondi, "The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin," (in eng), *Thyroid*, vol. 23, no. 6, pp. 646-53, Jun 2013.
- [34] I. S. Farooqi *et al.*, "Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 341, no. 12, pp. 879-84, Sep 16 1999.
- [35] G. Matarese *et al.*, "Hunger-promoting hypothalamic neurons modulate effector and regulatory T-cell responses," (in eng), *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 110, no. 15, pp. 6193-8, Apr 9 2013.

-
- [36] X. Y. Lu, C. S. Kim, A. Frazer, and W. Zhang, "Leptin: a potential novel antidepressant," (in eng), *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 103, no. 5, pp. 1593-8, Jan 31 2006.
 - [37] J. M. Johnston, S. J. Greco, A. Hamzelou, J. W. Ashford, and N. Tezapsidis, "Repositioning leptin as a therapy for Alzheimer's disease," (in eng), *Therapy*, vol. 8, no. 5, pp. 481-490, Sep 2011.
 - [38] C. E. Koch, C. Lowe, D. Pretz, J. Steger, L. M. Williams, and A. Tups, "High-fat diet induces leptin resistance in leptin-deficient mice," (in eng), *J Neuroendocrinol*, vol. 26, no. 2, pp. 58-67, Feb 2014.
 - [39] O. M. Farr, A. Gavrieli, and C. S. Mantzoros, "Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity?," (in eng), *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, vol. 22, no. 5, pp. 353-9, Oct 2015.
 - [40] Y. Minokoshi *et al.*, "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase," (in eng), *Nature*, vol. 415, no. 6869, pp. 339-43, Jan 17 2002.
 - [41] S. Kamohara, R. Burcelin, J. L. Halaas, J. M. Friedman, and M. J. Charron, "Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment," (in eng), *Nature*, vol. 389, no. 6649, pp. 374-7, Sep 25 1997.
 - [42] J. P. Foo and C. S. Mantzoros, "Leptin in congenital or HIV-associated lipodystrophy and metabolic syndrome: a need for more mechanistic studies and large, randomized, placebo-controlled trials," (in eng), *Metabolism*, vol. 61, no. 10, pp. 1331-6, Oct 2012.
 - [43] F. S. Mirza, P. Luthra, and L. Chirch, "Endocrinological aspects of HIV infection," (in eng), *J Endocrinol Invest*, vol. 41, no. 8, pp. 881-899, Aug 2018.
 - [44] E. Chiquette, E. A. Oral, A. Garg, D. Araujo-Vilar, and P. Dhankhar, "Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges," (in eng), *Diabetes Metab Syndr Obes*, vol. 10, pp. 375-383, 2017.
 - [45] K. Quinn and S. M. Purcell, "Lipodystrophies," in *StatPearlsTreasure Island (FL): StatPearls Publishing*
StatPearls Publishing LLC., 2018.
 - [46] A. K. Agarwal *et al.*, "Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy," (in eng), *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 88, no. 10, pp. 4840-7, Oct 2003.
 - [47] J. Capeau *et al.*, "Human lipodystrophies: genetic and acquired diseases of adipose tissue," (in eng), *Endocr Dev*, vol. 19, pp. 1-20, 2010.
 - [48] C. Musso, E. Cochran, E. Javor, J. Young, A. M. Depaoli, and P. Gorden, "The long-term effect of recombinant methionyl human leptin therapy on hyperandrogenism and menstrual function in female and pituitary function in male and female hypoleptinemic lipodystrophic patients," (in eng), *Metabolism*, vol. 54, no. 2, pp. 255-63, Feb 2005.
 - [49] M. Maguire, A. Lungu, P. Gorden, E. Cochran, and P. Stratton, "Pregnancy in a woman with congenital generalized lipodystrophy: leptin's vital role in reproduction," (in eng), *Obstet Gynecol*, vol. 119, no. 2 Pt 2, pp. 452-5, Feb 2012.
 - [50] A. Misra and A. Garg, "Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature," (in eng), *Medicine (Baltimore)*, vol. 82, no. 2, pp. 129-46, Mar 2003.
 - [51] E. Arioglu, A. Andewelt, C. Diabo, M. Bell, S. I. Taylor, and P. Gorden, "Clinical course of the syndrome of autoantibodies to the insulin receptor (type B insulin resistance): a 28-year perspective," (in eng), *Medicine (Baltimore)*, vol. 81, no. 2, pp. 87-100, Mar 2002.

- [52] A. Bingham *et al.*, "Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile-onset dermatomyositis and a gradient of severity," (in eng), *Medicine (Baltimore)*, vol. 87, no. 2, pp. 70-86, Mar 2008.
- [53] A. Garg, "Acquired and inherited lipodystrophies," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 350, no. 12, pp. 1220-34, Mar 18 2004.
- [54] M. G. Dunnigan, M. A. Cochrane, A. Kelly, and J. W. Scott, "Familial lipoatrophic diabetes with dominant transmission. A new syndrome," (in eng), *Q J Med*, vol. 43, no. 169, pp. 33-48, Jan 1974.
- [55] B. Akinci, M. Sahinoz, and E. Oral, "Lipodystrophy Syndromes: Presentation and Treatment," in *Endotext*, L. J. De Groot *et al.*, Eds. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.
- [56] A. Garg, "Gender differences in the prevalence of metabolic complications in familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety)," (in eng), *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 85, no. 5, pp. 1776-82, May 2000.
- [57] I. Hussain and A. Garg, "Lipodystrophy Syndromes," (in eng), *Endocrinol Metab Clin North Am*, vol. 45, no. 4, pp. 783-797, Dec 2016.
- [58] R. A. Hegele, "Premature atherosclerosis associated with monogenic insulin resistance," (in eng), *Circulation*, vol. 103, no. 18, pp. 2225-9, May 8 2001.
- [59] A. Misra, A. Peethambaram, and A. Garg, "Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature," (in eng), *Medicine (Baltimore)*, vol. 83, no. 1, pp. 18-34, Jan 2004.
- [60] A. Garg, "Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders," (in eng), *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 96, no. 11, pp. 3313-25, Nov 2011.
- [61] R. J. Brown *et al.*, "The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline," (in eng), *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 101, no. 12, pp. 4500-4511, Dec 2016.
- [62] B. Ozgen Saydam *et al.*, "A subset of patients with acquired partial lipodystrophy developing severe metabolic abnormalities," (in eng), *Endocr Res*, pp. 1-9, Sep 5 2018.
- [63] P. G. Bjornstad, A. Foerster, and H. Ihlen, "Cardiac findings in generalized lipodystrophy," (in eng), *Acta Paediatr Suppl*, vol. 413, pp. 39-43, Jun 1996.
- [64] E. A. Oral *et al.*, "Leptin-replacement therapy for lipodystrophy," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 346, no. 8, pp. 570-8, Feb 21 2002.
- [65] A. Y. Chong, B. C. Lupsa, E. K. Cochran, and P. Gorden, "Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy," (in eng), *Diabetologia*, vol. 53, no. 1, pp. 27-35, Jan 2010.
- [66] T. Diker-Cohen, E. Cochran, P. Gorden, and R. J. Brown, "Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin," (in eng), *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 100, no. 5, pp. 1802-10, May 2015.
- [67] J. L. Chan *et al.*, "Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy," (in eng), *Endocr Pract*, vol. 17, no. 6, pp. 922-32, Nov-Dec 2011.
- [68] R. J. Brown *et al.*, "Effects of Metreleptin in Pediatric Patients With Lipodystrophy," (in eng), *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 102, no. 5, pp. 1511-1519, May 01 2017.
- [69] J. Beltrand *et al.*, "Resistance to leptin-replacement therapy in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy: an immunological origin," (in eng), *Eur J Endocrinol*, vol. 162, no. 6, pp. 1083-91, Jun 2010.

- [70] J. L. Chan *et al.*, "Immunogenicity associated with metreleptin treatment in patients with obesity or lipodystrophy," (in eng), *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 85, no. 1, pp. 137-49, Jul 2016.
- [71] J. R. McDuffie *et al.*, "Effects of exogenous leptin on satiety and satiation in patients with lipodystrophy and leptin insufficiency," (in eng), *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 89, no. 9, pp. 4258-63, Sep 2004.
- [72] V. Pudel and J. Westenhöfer, *Fragebogen zum Essverhalten (FEV): Handanweisung*. Verlag für Psychologie Hogrefe, 1989.
- [73] J. M. Diehl and T. Staufienbiel, *Inventar zum Essverhalten und Gewichtsproblemen: IEG*. Klotz, 2006.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BMI	<i>body mass index</i>
<i>E.coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
FEV	Fragebogen zum Essverhalten
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HbA1c	Hämoglobin A1c
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IEG	Inventar zum Essverhalten und Gewichtsproblemen
LD	Lipodystrophie
Pat.	Patient
PCOS	polyzystisches Ovarialsyndrom
TG	Triglyzeride
VAS	visuelle Analogskala

DARSTELLUNG DES EIGENEN BEITRAGS

Nachhaltige Effekte einer Metreleptin-Substitution auf das Essverhalten von Lipodystrophie-Patienten

Titel: Beneficial effects of leptin substitution on impaired eating behavior in lipodystrophy are sustained beyond 150 weeks of treatment

Journal: Cytokine

Autoren: Janett Püschel, Konstanze Miehle, Karsten Müller, Arno Villringer, Michael Stumvoll, Mathias Faßhauer*, Haiko Schlögl*

*contributed equally

Janett Püschel:

- Konzeption und Design der Experimente
- Vorbereitung der Experimente, Beschaffung der Studienmaterialien
- Durchführung der Experimente
- Datenanalyse
- Schreiben der Publikation

Konstanze Miehle:

- Patientenrekrutierung
- Klinische Charakterisierung

Karsten Müller:

- Konzeption und Design der Experimente

Arno Villringer:

- Endkorrektur der Publikation

Michael Stumvoll:

- Endkorrektur der Publikation

Mathias Faßhauer:

- Drittmittelinwerbung
- Schreiben und Endkorrektur der Publikation

Haiko Schlögl:

- Projektidee und Konzeption
- Patientenrekrutierung und Durchführung
- Verantwortlichkeit über Daten, Datenanalyse
- Schreiben und Endkorrektur der Publikation

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....

Datum

.....

Unterschrift

WISSENSCHAFTLICHER LEBENS LAUF

Janett Kathleen Püschel

Geboren am 10.06.1985 in Herzberg/Elster

Schulbildung:

08/1998 – 06/2005 Philipp-Melanchthon-Gymnasium, Herzberg/Elster

Ausbildung:

04/2009 – 09/2011 Rettungsassistentin Johanniter-Unfall-Hilfe e.V., Torgau
02/2007 – 03/2009 Vollzeitausbildung zur Rettungsassistentin,
Rettungsdienstschule Werdau/ Lehrrettungswache Johanniter-
Unfall-Hilfe e.V., Torgau
09/2005 – 09/2006 Freiwilliges Soziales Jahr, Hämatologie/Onkologie, Campus
Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin

Studium:

10/2011 – 11-2017 Studium der Humanmedizin, Universität Leipzig

07/2017 – 10/2017 Praktisches Jahr, Hämatologie/Onkologie,
Gastroenterologie/Rheumatologie, Klinikum Klagenfurt am
Wörthersee/Österreich
03/2017 – 07/2017 Praktisches Jahr, Allgemein- und Viszeralchirurgie,
Unfallchirurgie, Zentrale Notaufnahme, Krankenhaus
Hedwigshöhe/Berlin
11/2016 – 03/2017 Praktisches Jahr, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
Intensivtherapie, Palliativmedizin, Universitätsklinikum Leipzig

Bestandene akademische und staatliche Examina:

11/2017 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2016 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2013 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang:

Seit 02/2018 Ärztin in Weiterbildung für Innere Medizin, Park-Klinik
Weißensee, Berlin

Wissenschaftliche Publikation:

Schlögl H, Müller K, Horstmann A, Miehe K, Püschel J, Villringer A, et al. Leptin Substitution in Patients With Lipodystrophy: Neural Correlates for Long-term Success in the Normalization of Eating Behavior. Diabetes. 2016;65(8):2179-86.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich über den Zeitraum der Promotion unterstützt, begleitet und bereichert haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Mathias Faßhauer sowie meinem Betreuer Dr. Haiko Schlögl, die es mir ermöglicht haben diese Arbeit durchzuführen. Ich möchte mich bei Ihnen für die stets begeisternde Zusammenarbeit sowie für die hilfreichen Anmerkungen und Korrekturen bezüglich meiner Arbeit und den damit verbunden zeitlichen Aufwand bedanken. Mein außerordentlicher Dank geht an Dr. Haiko Schlögl für die exzellente, stets „väterliche“ Betreuung und ständige Erreichbarkeit bei Fragen und Problemen.

Vielen Dank allen Studienteilnehmerinnen und den beteiligten Institutionen für die Möglichkeit der Patientenrekrutierung.

Mein herzlicher Dank gilt meinen Korrekturlesern, meinem Freund Tobias Rössner und meiner Schwester Nancy Aprile. Sie sowie auch meine Mama, Sigrun Püschel, haben mich liebevoll unterstützt, mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden, Motivation zugesprochen, Geduld geübt und mich somit stets stärkend durch das Studium und bisheriges Leben begleitet.